Ueber

acute gelbe Leberatrophie

und deren

Vorkommen im Kindesalter.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

in

Medizin, Chirurgie und Gynaekologie

verfasst und

einer hohen medicinischen Fakultät

der

kgl. bayr. Ludwigs-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Erich Götz,
approb. Arzt
aus Neuenbau (Sachs. Meiningen).

ACAD. LIBR. PAT. BIBL.

Erlangen, 1899.
Druck der Universitäts-Buchdruckerei von E. Th. Jacob.

Gedruckt mit Genehmigung der hohen medizinischen Fakultät der Universität zu München.

Referent: Obermedizinalrat Prof. Dr. Bollinger.

Dem Andenken seiner lieben Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

In unserm Jahrhundert, in dem die Wissenschaften einen gewaltigen Aufschwung genommen haben, haben speziell die Forschungen auf dem Gebiete der Medizin ungeahnte Fortschritte gezeitigt. Trotz alledem müssen wir uns aber gestehen, dass es noch eine nicht unerhebliche Anzahl von Krankheiten giebt, über deren eigentliches Wesen keine genügende Klarheit herrscht. Zu diesen Erkrankungen gehört auch die akute gelbe Leberatrophie, die in einem rapiden Zerfall des Leberparenchyms besteht und mit einer entsprechenden Abnahme der Leberdämpfung einhergeht. Schon eine grosse Anzahl von Forschern hat versucht, den Schleier, der diesen Krankheitsprozess umgiebt, zu lüften, jedoch ist es bis heute noch keinem gelungen, völlige Klarheit zu bringen. Da die Krankheit wegen ihrer ungemeinen Gefährlichkeit unser grösstes Interesse verdient, so ist es wohl angebracht, jeden einzelnen Fall der Oeffentlichkeit zu übergeben, zumal die Erkrankung eine ziemlich seltene ist, sodass Riess von ihr sagt: „Oft fehlt sie in den Krankenhäusern grosser Städte Jahre lang und erfahrene Kliniker geben zu, sie niemals gesehen zu haben.“

Das Vorkommen von Gelbsucht mit schweren Gehirnsymptomen und tötlichem Ausgang war schon zu Hippokrates Zeiten bekannt. Von Schriftstellern späterer Jahrhunderte finden wir eine Reihe von Krankheitsberichten, die in ihren Symptomen sicher hierher zu rechnen sind, aber da der anatomische Beweis vollständig fehlt, oder nur ungenügend ist, so dürfen wir nur vermuten, dass es sich um die in Rede stehende Krankheit handelt. So erzählt Jacq. Vercelloni (1.) von seinem Bruder, der von Gläubigern arg bedrängt, infolge des Schreckens gelbsüchtig wurde, in

Delirien verfiel und unter auffallend ungleichem Puls und keuchender Respiration am dritten Tag starb.

Baillon (2.) beschreibt einen Fall, wo ein 14jähriger Knabe plötzlich nach einem verhältnismässig leichten Icterus in heftige Konvulsionen und Delirien verfiel, laute unartikulierte Laute ausstiess und starb. Die Obduktion ergab ein normales Hirn „pulmo vitium insigne contraxerat, vitiosus hepar et velut ὑπερχλωρ.“

Bonneti (3.) schreibt von Kardinal Sforza, der nach 13tägigem Icterus plötzlich in Konvulsionen und Delirien verfiel und am dritten Tag nach Eintritt der schweren Erscheinungen starb. Die Leber war gelb, das Blut dunkel und dünnflüssig.

Die ersten zuverlässigen Nachrichten über akute gelbe Leberatrophie finden wir bei Morgagni (4). Derselbe wiederholt zum Teil die eben aufgeführten Fälle und fügt noch zwei Valsalva's hinzu, wobei die Ursache des Icterus eine heftige Gemütserregung war und auch beide Patienten nach Eintritt der schweren Symptome plötzlich verstarben.

Lange Zeit blieben diese Mitteilungen unbeachtet, ohne dass Jemand versuchte, dieselben zu einer geordneten Bearbeitung zusammenzustellen. Erst um die Mitte unseres Jahrhunderts begann Rokitansky (5.) die akute gelbe Leberatrophie genauer anatomisch zu beschreiben. Er stellte sie als eine besondere, anatomisch wohl charakterisierte Krankheitsform auf und gab so Anregung zu weiteren Forschungen. Hierauf häufte sich eine grosse Anzahl von Beobachtungen an, die jedoch unter einander sehr viel Ungleichartiges enthalten.

Im Jahre 1858 hat Frerichs in seinem vortrefflichen Werk „Klinik über Leberkrankheiten“ (Band I) eine allgemeine Schilderung nach genauer Sichtung der vorhandenen Quellen und Hinzufügung seiner eigenen Erfahrungen entworfen.

Im Jahre 1880 erschien in Ziemsseu's Handbuch der spez. Pathologie und Therapie von der Hand Thierfelders eine umfassende Arbeit über Leberkrankheiten, die unter

anderen auch eine genaue Darstellung der bis dahin über das Wesen der akuten gelben Leberatrophie gemachten Erfahrungen enthält.

Aetiologie.

Die akute gelbe Leberatrophie tritt entweder primär und anscheinend selbstständig auf oder sie entwickelt sich in Anschluss an andere Krankheiten, bei denen die Leber in Mitleidenschaft gezogen ist. Thierfelder hat in seiner oben erwähnten Arbeit folgendes ermittelt, was sich eventuell aetiologisch verwerten lässt.

Personen	Unter 1 Jahr	1–4	5–9	10–14	15–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	Ohne Altersangabe.	Summa
Männlich	1	5		2	8	21	8	7	1	1	1	55
Weiblich	1	1		2	11	49	15	1	3		5	88
Schwangere					1	16	10				3	30
Wöchnerinnen						2					1	3
Summa:	2	6	—	4	19	70	23	8	4	1	6	143

Thierfelder bemerkt hierzu: „Man sieht, dass fast genau die Hälfte der Fälle auf das dritte Lebensdecennium und reichlich drei Vierteile – mindestens 112, aber wahrscheinlich ausserdem noch 4 (die 3 Schwangeren und die 1 Puerpera), bei denen das Alter nicht angegeben ist — auf die Zeit vom 16.—40. Lebensjahr kommen; vor und hinter dieser die Blütezeit des Lebens umfassenden Periode fällt die Frequenz sehr rasch ab. Es erscheint bemerkenswert, dass bei Kindern zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr die Krankheit nicht beobachtet worden ist, während die ersten fünf Jahre mit 9 Fällen vertreten sind.“

In einem späteren Teil der Arbeit werde ich von zwei Fällen berichten, die Kinder im Alter von 6 resp. $6^1/_2$ Jahre betreffen. Demnach dürfte es blos auf einen Zufall beruhen, dass Thierfelder keinen Fall für dieses Alter aufzuweisen hat.

Unter den Geschlechtern überwiegt das weibliche ganz bedeutend; mehr als doppelt soviel Krankheitsfälle kommen auf das weibliche Geschlecht, als auf das männliche. Ferner geht aus der Statistik hervor, dass Gravidität zweifelsohne eine Praedisposition für die Krankheit in sich schliesst und zwar scheint sie am häufigsten in der Mitte der Schwangerschaft aufzutreten, während die ersten drei Monate für relativ immum gehalten werden. Doch haben Späth (6.) und Wirsing (7.) je einen Fall im 3. Monat beobachtet.

Eine besondere Veranlassung zur Entstehung der Krankheit ist meistens nicht zu finden. Bei einem Teil der beschriebenen Fälle begann die Krankheit nach einer heftigen Gemütsbewegung, wie Aerger, Schreck, Zorn, Eckel vor einer Speise etc. Für Fälle dieser Art wäre vielleicht die Annahme einer Innervationsstörung noch am plausibelsten. Leichter fasslich für uns sind jene Fälle, bei denen Infektionskrankheiten oder Zustände, welche Infektionskrankheiten leicht zu Stande kommen lassen, als Ursachen angegeben werden. Von Infektionskrankheiten, in deren Verlauf akute gelbe Leberatrophie beobachtet wurde, zählt Thierfelden auf: Typhus abdominalis, Puerperalfieber, Recurrenz, Pneumonia crouposa, Larynxdiphtherie, Malaria, Pyämie. In fünf Fällen wird Lues als vorausgehend bezeichnet. Als für Infektion disponierende Momente werden Exzesse in venere, Puerperium und übermässiger Alkoholgenuss genannt. Leyden glaubt, dass chronischer Alkoholismus durch die entstandene allgemeine Dyskrasie gelegentlich zu Icterus gravis führen könne, jedoch kennen wir Fälle, wo ein einmaliger übermässiger Alkoholgenuss als Gelegenheitsursache angegeben wird. Oppolzer (8,) beobachtete, dass kuz vor dem Ausbruch der akuten gelben Leberatrophie der Kranke ein Seidel Rum zu sich genommen hatte. Leudet (9.) sah die Erkrankung bei einer Frau auftreten, die ein grosses Quantum koncentrierten Alkohol zu sich genommen hatte.

Auch wurde akute gelbe Leberatrophie bei Cirrhose der Leber, bei langdauerndem Verschluss der grossen Aus-

führungsgänge, bei Fettleber und bei multiplen Leberabscessen beobachtet.

Ossikovszky (10.) betrachtet alle Fälle der Erkrankung als larvierte Phosphorvergiftungen. Er schliesst in seiner Abhandlung mit den Worten: „Diese Untersuchungen werden dazu beitragen, um der, wie ich hoffe, schon im Grabe befindlichen, jedoch noch nicht ganz ruhenden akuten gelben Leberatrophie das volle Requiescat in pace zu geben. Indem man sie dadurch der Geschichte der Medizin übergiebt, weist man ihr den gebührenden Platz als Phosphorvergiftung in der gerichtlichen Medizin an.“

Bedeutsam für diese Behauptung ist allerdings die Erfahrung, dass die Erkrankung am häufigsten in der Gravidität und zwar in den Monaten, wo sie äusserlich erkennbar wird, und ferner nach Angst, Kummer, starkem Alkoholgenuss vorkommt. Auch der Sektionsbefund zeigt bei den weniger rapid verlaufenden Eällen der Phosphorvergiftung genau dieselben Veränderungen an der Leber, wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Wenn eine Phosphorvergiftung rasch zum Tod führte, so ist die Leber gewöhnlich etwas vergrössert und zeigt das Bild der Fettinfiltration mit beginnendem Zerfall der Zellen; wo aber das Leben längere Zeit erhalten blieb, da kann ein anatomischer Befund vorliegen, der in jeder Richtung der gelben Atrophie entspricht. Trotz alledem ist diese Ansicht auf Grund neuerer und genauer Forschungen haltlos Wenn auch das Vorkommen von Tyrosin und Leucin heutzutage nicht mehr als Beweis gegen Phosphorvergiftung angesehen werden kann, so dürfte doch die Menge dieser Stoffe dabei niemals eine so grosse sein, wie bei der akuten gelben Leberatrophie. Einige Autoren heben die reichlichen Blutungen bei Phosphorintoxikation gegenüber den geringen Blutaustritten bei Leberatrophie als unterscheidendes Merkmal hervor. Für die Vergiftung mit Phosphor ist ferner noch das Auftreten einer stärkeren Fettdegeneration auch in der quergestreiften Körpermuskulatur hervorgehoben worden, während eine solche bei der akuten gelben Leberatrophie in der Regel fehlt, oder nur gering ist.

Ueber das Wesen der Krankheit stehen sich nach Thierfelders Ausführungen zwei Ansichten gegenüber:

I. Liebermeister, Frerichs und Andere nehmen einen entzündlichen Prozess vorwiegend in der secernierenden Substanz der Leber an.

II. Rokitansky, Dusch, Leyden und Andere fassen den Krankheitsprozess als regressive Metamorphose der Drüsenelemente auf. So meinte Rokitansky, dass der krankhafte Prozess durch Anhäufung von Gallenbestandteilen im Pfortaderblut entsteht. Dusch hält eine Lähmung der Gallengänge für die Ursache. Andere wiederum wie Stone (11.), Phadram und Macallum (12.) vermuten als Ursache eine toxische Substanz chemischer Natur, herrührend von abnormen Eiweisszersetzungen im Darm. Diese Zersetzungen wären speziell bei Schwangeren leicht denkbar, die ja sehr häufig an Obstipation leiden.

Nach der jetzt herrschenden Ansicht ist das Wesen der akuten gelben Leberatrophie in einer Infektionskrankheit zu suchen. Babes (13.) sieht in einer schweren septischen Infektion eine Ursache für akute Entartung der Leber. In allen seinen Fällen fand er Streptococcen in allen Organen, besonders reichlich in den intralobulären Kapillaren der Leber. Nur in einem Fall fand er in der Lunge, in den geschwellten Tonsillen, im Pericard, in der Milz, in der Niere, auch im Blut der Vena cava Streptococcen, nur nicht in der Leber. Trotzdem hält er auch in diesem Fall an seiner Ansicht fest, indem er die Degeneration auf eine primäre septische Infektion bezieht, nur seien hier die Coccen in der Leber zu Grunde gegangen, ähnlich, wie man bei Tieren, in deren inneren Organen man acht Tage nach einer künslichen Streptococceninfektion auch keine Streptococcen mehr nachweisen kann. Auch Favre (14.) glaubt Anhaltspunkte dafür gefunden zu haben, dass die akute gelbe Leberatrophie eine bakterielle Erkrankung sei, die wesentlich von manchen Momenten unterstützt werde. Er nimmt an, dass Verschluss des Ductus choledochus infolge eines Katarrh's (— Prodromalstadium —) oder Druck des

Uterus (— Schwangerschaft —) die Infektion befördern. Als Beweis seiner Behauptungen führt er folgendes Beispiel an: Starke Emulsionen eines Streptococcus pyogenes aus einer akuten gelben atrophierten Leber gezüchtet und Kaninchen intravenös injiciert erzeugen fettige Degeneration der Leber. Bei Unterbindung des Ductus choledochus kann man bereits mit geringen Emulsionen denselben Erfolg erzielen.

Sehr wahrscheinlich ist, dass die Art der Infektion keine einheitliche ist, wofür schon das Auftreten der Erkrankung nach den verschiedensten Infektionskrankheiten, wie Typhus abdominalis, Pneumonia crouposa, Larynxdiphtherie, Puerperalfieber, Malaria, Pyämie etc. spricht. Wir wissen ja auch, dass verschiedenartige Mikroorganismen ganz ähnliche deletär wirkende Stoffwechselprodukte liefern können, die in den verschiedenen Organen, hier speziell in der Leber, eine gleiche Wirkung äussern können.

Symptomatologie.

Wohl in allen Fällen geht den schweren Erscheinungen erst ein Prodromalstadium voraus, das dem Bild eines Magen- und Darmkatarrh's gleicht. Die Kranken fühlen sich matt und unlustig zur Arbeit; es besteht Appetitlosigkeit, Uebelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, leichte Schmerzen in der Magen- und Lebergegend. Die Zunge ist belegt, der Stuhl in der Regel angehalten. Dieses Stadium kann wochenlang ohne weitere Symptome bestehen; inzwischen stellt sich dann gewöhnlich Gelbsucht und etwas Fieber ein, das aber wieder schwinden kann oder von vorneherein ganz fehlen kann. Alle diese Erscheinungen stören unter Umständen den Kranken so wenig, dass er noch seiner Beschäftigung nachgehen kann. Aus diesem ersten Stadium geht die Krankheit und zwar, wie in den meisten beobachteten Fällen hervorgehoben wird, ganz plötzlich in das zweite Stadium über, das hauptsächlich durch das Auftreten schwerer nervöser Symptome charakterisiert ist. In den Fällen, wo die Krankheit von Anfang an mit schweren Erscheinungen be-

gonnen hat, ist es wahrscheinlich, dass den Störungen im Prodromalstadium, die ja, wie schon oben bemerkt, den Kranken oft wenig alterieren, keine Beachtung geschenkt worden ist. Das zweite Stadium beginnt meist mit Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und grosser allgemeiner Unruhe. Dabei sind die Kranken gewöhnlich bereits etwas unklar und ihre Sprache wird schwerfällig und langsam. Nach und nach steigert sich dieser somnolente Zustand bis zur vollkommenen Bewusstlosigkeit. Unter Umständen entwickeln sich auch Delirien von aufgeregter Natur und die Aufregung des Patienten wächst zu vollständigen maniakalischen Anfällen. Krämpfe der willkürlichen Muskeln kommen hierbei nicht selten vor, bei Kindern sind sie fast konstant. Nur in ganz vereinzelten Fällen kommt es nicht zu heftigen Cerebralerscheinungen; die Kranken zeigen dann eine immer mehr zunehmende Schwäche, Apathie und Benommenheit. Zur Erklärung des Wesens der Cerebralerscheinungen hat man verschiedene Gründe angegeben. Rokitansky nimmt Hirnödem an, Traube eine Ernährungsstörung des Gehirns. Leyden meint, dass die durch Gallenresorption bedingte Anhäufung der Gallenbestandteile, vorzugsweise der Gallensäuren im Blut, daran schuld sei und glaubt, seine Behauptungen durch Tierversuche bewiesen zu haben. (Tiere, in deren Blutgefässe er Gallensäuren gespritzt hatte, wurden komatös). Frerichs hat wieder eine andere Erklärung, die sehr viel Wahrscheinliches für sich hat. Er leitet die Ursache der cerebralen Symptome von der toxischen Wirkung derjenigen im Blute und in den Geweben sich anhäufenden Stoffen her, welche unter normalen Verhältnissen das Material zur Gallenbildung liefern. Da die Leber überhaupt ein Organ ist, in dem ein reger Stoffwechsel vor sich geht, so wäre vielleicht bei den schweren anatomischen Veränderungen derselben denkbar, dass irgendwelche Zwischenprodukte des Stoffwechsels (also Vorstufen des Harnstoffs) sich dort anhäufen und eine toxische Wirkung auf den Organismus ausüben. Leicht versucht wäre man auch anzunehmen, dass Tyrosin

und Leucin eine solche Wirkung hervorrufen könnten. Doch haben diesbezügliche von Frerichs an Tieren vorgenommene Versuche ein negatives Resultat ergeben. Wenn, wie wir mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen können, die akute gelbe Leberatrophie eine Allgemeininfektion des Körpers ist, so können auch diese Gehirnstörungen ein Teil dieser Allgemeininfektion (resp. Intoxikation) sein.

Für die Diagnose als wichtigstes Symptom ist die rasche Abnahme der Leberdämpfung zu bezeichnen, die der Grössenabnahme des Organs entspricht. Dieselbe fängt wohl immer am linken Leberlappen an und nimmt später immer mehr zu, bis man schliesslich die Leber von der vorderen Bauchwand her gar nicht mehr perkutieren kann, weil sie erschlafft, zurücksinkt und sich zwischen Bauchwand und Leber Darmschlingen einschieben. Nur in sehr wenigen Fällen wurde das Volumen der Leber als nicht unter der Norm gefunden. Thierfelder erklärt diesen Umstand dadurch, dass der Krankheitsprozess sich in einer Leber entwickelt hat, die durch Fettüberfüllung ihrer Drüsen und durch Vermehrung ihres interstitiellen Gewebes vergrössert war und dass dieselbe infolgedessen bei dem akuten Schwunde nicht auf ein so kleines Volumen reduziert wurde, wie ein normal grosses Organ.

Schmerzhaftigkeit der Leber ist in vielen, jedoch keineswegs allen Fällen vorhanden. Während in einzelnen Fällen wenig oder nur geringe Druckempfindlichkeit nachzuweisen war, erfolgten bei anderen Fällen bei Druck auf die Leber noch im tiefen Koma, wo selbst auf Nadelstiche keine Reaktion mehr erfolgte, Verzerrungen des Gesichts und abwehrende Bewegungen.

Eine Vergrösserung der Milzdämpfung wurde in ungefähr zwei Drittel der beschriebenen Fälle konstatiert und zwar erreichte sie nie einen hohen Grad.

Der Icterus, der, wie oben erwähnt, meist schon im ersten Stadium der Erkrankung vorhanden ist, seigert sich im zweiten immer mehr und nimmt unter Umständen eine solche Intensität an, dass die Hautfarbe, wie Thierfelder

sagt, „als eine gesättigt gelbe bis braune“ zu bezeichnen ist. Ueber die Entstehung des Icterus gehen die Ansichten noch auseinander. Die Ansicht von Rindfleisch, der einen Zerfall roter Blutkörperchen und Umwandlung des Blutfarbstoffs in Gallenfarbstoff annimmt, wird dadurch unwahrscheinlich, dass zahlreiche Untersuchungen Gallensäuren im Harn ergaben. Andere Forscher nahmen Abflusshindernisse für die Galle an, wie katarrhalische Schwellung des intestinalen Teils des Duchtus choledochus. Dies gilt sicher nicht für alle Fälle, da in zahlreichen Sektionsberichten die Gallenblase als leer angegeben wird. Wahrscheinlich liegt die Ursache für die Gallenstauung in der Leber selbst; vielleicht ist sie bedingt durch ein Zusammendrücken der feineren Gallengänge durch Zerfallsprodukte der Leber.

Die oft unter der Haut und den Schleimhäuten auftretenden Blutungen, die blutigen Stuhlentleerungen, die Blutungen aus Nase, Mund und weiblichen Genitalien erklären sich wohl durch eine Ernährungsstörung und abnorme Zerreisslichkeit der Gefässe.

Von grossem Interesse ist das Verhalten des Harns bei der akuten gelben Leberatrophie. Während nach Untersuchungen Frerichs und Anderer die Menge des Harnstoffs verringert ist, wurden ausser den schon oben erwähnten Gallensäuren noch andere anormale Bestandteile des Harns, vorzüglich Tyrosin und Leucin, nachgewiesen. Im Harn Erwachsener wurden in allen Fällen, in denen darauf untersucht wurde, diese beiden Stoffe gefunden, jedoch wurde bei den das kindliche Alter betreffenden Fällen dieser Befund nur einmal angegeben und zwar wurde das Vorkommen in einem Harn konstatiert, der während der Sektion der Blase entnommen war. (Fleischl und Folwarzny Wiener Zeitschrift 1858. 139.) Von mehreren Autoren wird sogar ausdrücklich das Fehlen dieser Stoffe hervorgehoben.

Der Stuhl ist in der Regel lehm- oder thonfarben oder völlig farblos. Puls und Temperatur verhalten sich verschieden. Meist ist der Puls wohl beschleunigt und die

Temperatur erhöht, doch finden sich auch Collapstemperaturen angegeben.

Diagnose.

Die Diagnose auf akute gelbe Leberatrophie bereits im ersten Stadium der Erkrankung zu stellen, ist unmöglich, da das Krankheitsbild ganz dem des katarrhalischen Icterus gleicht, während die Erscheinungen des zweiten Stadiums, wie schwere nervöse Symptome, hämoorhagische Diathese, intensiver Icterus, die Beschaffenheit des Harns und vor allem die rapide Verkleinerung der Leber wohl kaum jemals einen Zweifel über die Natur der Krankheit lassen werden. Allerdings wird unter Umständen die Unterscheidung von akuter Phosphorvergiftung schwierig sein. Sollte die Anamnese keinen genügenden Anhaltspunkt geben, so müssen wir im Auge behalten, dass bei Phosphorintoxikation die nervösen Erscheinungen selten die Form maniakalischer Erregung annehmen, dass die Blutungen unter der Haut, Schleimhäute etc. meist bedeutende sind, dass die Leber lange Zeit gross bleibt und sehr schmerzhaft ist, und dass die im Harn enthaltene Menge von Tyrosin und Leucin eine verhältnismässig geringe ist.

Prognose und Therapie.

Die Prognose der akuten gelben Leberatrophie ist eine überaus traurige. Es ist ja leicht denkbar, dass bei den schweren anatomischen Veränderungen, die den grössten Teil der Leber erfassen, eine Heilung fast undenkbar ist. Thierfelder sagt: „Ob die Krankheit anders als tötlich enden kann, ist fraglich.“ Leube (15.) berührt den in Frage kommenden Punkt mit folgenden Worten: „Tritt Genesung ein, nachdem die Diagnose auf akute gelbe Leberatrophie gestellt war, so ist mehr als wahrscheinlich, dass die Diagnose falsch war.“ Wohl wird in circa einem Dutzend von Fällen von einem Ausgang in Heilung berichtet, so sind doch die meisten bis auf einige wenige von Wirsing (7.)

und Schnitzler (16.) beschriebenen Fälle, die ihre Diagnosen durch einen unantastbaren Aufbau des Symptomenkomplexes mit Zuhilfenahme aller diagnostischen Mittel stützten, keineswegs einwandsfrei.

Die Behandlung der Krankheit kann, solange wir in ihr eigentliches Wesen noch nicht tiefer eingedrungen sind, nur eine symptomatische sein. Im Allgemeinen werden Excitantien, Norcotiea und Abführmittel (Calomel und Jalappe) gegeben. Gegen die nervösen Symptome versucht man ausserdem Eisumschläge um den Kopf.

Pathologische Anatomie.

Bei der Sektion interessieren uns am allermeisten die Veränderungen, die die Leber erlitten hat. Der Umfang der Leber kann bei der akuten gelben Leberatrophie auf die Hälfte, ja sogar ein Drittel reduziert sein. Die nur noch mangelhaft ausgefüllte Kapsel ist stark gerunzelt. Für gewöhnlich ist der linke Lappen bei dem Schwunde mehr beteiligt, als der rechte. Die Consistenz der Substanz ist weich und schlaff, ja an einzelnen Stellen sogar breiartig. Die Färbung des Leberparanchyms ist verschieden; während es manchmals diffus ockergelb verfärbt ist, sieht man sehr häufig gelbe und rote Partien in ungleichmässiger Art und Weise angeordnet. Die roten Stellen zeigen festere Konsistenz und sind den gelben gegenüber etwas eingesunken. Während Klebs glaubt, dass die roten und gelben Stellen Produkte verschiedenartiger Prozesse seien, hat die mikroskopische Untersuchung gezeigt, dass die roten Partieen nur einem weiter vorgeschrittenen Stadium der Erkrankung entsprechen, die gelben aber frühere Stadien des Prozesses darstellen. Infolge der das ganze Organ gleichmässig befallenden fettigen Degeneration finden sich nur noch wenige normale Leberzellen. Dieselben sind zumeist mit kleinen oder grossen Fetttropfen erfüllt, viele bereits in deutlichem Zerfall und in Auflösung begriffen. Die Fett- und Eiweisskörnchen werden rasch von den Lymphgefässen resorbiert und fortge-

führt. Da das im Schlussstadium des Prozesses noch übrigbleibende Gewebe nur noch aus Bindegewebe, Gefässen und und Kapillaren besteht, so kennzeichnen sich diese den höchsten Grad der Degeneration entsprechenden Stellen durch ihre rote Färbung. Vereinzelte ganz dunkle Partieen sind bedingt durch hämorrhagische Infiltrationen. Interessant ist auch der von Frerichs zuerst gemachte Befund von Tyrosin- und Leucinkrystallen im Parenchym und in den Gefässen der Leber.

Ebenso wie in der Leber lässt sich die fettige Degeneration auch im Herzen, in den Nieren und in der Körpermuskulatur nachweisen, wenn auch hier die Entartung nie diesen hohen Grad erreicht. Die Milz ist gewöhnlich geschwollen und erinnert dies an das Verhalten der Milz, bei anderen Infektionskrankheiten. Ebenso weisen die bei dieser Erkrankung in den verschiedensten Gebieten des Körpers vorkommenden Blutungen auf eine Allgemeininfektion hin. Das Gehirn ist gewöhnlich normal, doch findet man manchmal Hyperämie und Oedem; ebenso an der Lunge Oedem und Hypostase. Ergüsse in den serösen Höhlen des Körpers, vorzüglich in der Peritonealhöhle sind keineswegs selten, wenn auch nicht in grosser Menge.

Wenn wir uns nun nach dieser allgemeinen Betrachtung im Speziellen zu den im Kindesalter beobachteten Erkrankungen an akuter gelber Leberatrophie wenden, so müssen wir konstatieren, dass sie eine ungemein seltene Erkrankung des kindlichen Alters ist, zumal ja überhaupt die Leber an und für sich bei Kindern bei weitem seltener als bei Erwachsenen von Krankheiten heimgesucht wird. In Gerhards's (17.) Handbuch der Kinderkrankheiten finden wir von Birch-Hirschfeld 12 Fälle zusammengestellt, von denen er selbst drei als anderen Krankheitstyper zugehörig ausscheidet. Seit dieser Zeit sind nur noch einige wenige Fälle bekannt geworden, sodass wir in Summa wohl kaum mehr als 15 Berichte über Erkrankungen an

akuter gelber Leberatrophie im kindlichen Alter auffinden können. Im Folgenden möchte ich die bisher beobachteten Fälle nach dem Alter geordnet aufführen:

1) Politzer (Jahrbuch für Kinderheilkunde 1860, 3, 40) = 1monatl. Mädchen.

2) Senator (Wiener med. Presse 1878 Nr. 17) = 8monatl. Kind.

3) Mann (American Journalofobst 1875) = 10monatl. Kind.

4) Greves (Brit. med. Journ. 1884 Nr. 12|6 = 20monatl. Kind.

5) Widerhofer (Jahrb. f. Kinderheilkunde 1859, 2, 42) = $1^3/_4$jähr. Mädchen.

6) Rehm (Berliner klin. Wochenschrift 1875, Nr. 38) = $2^1/_2$jähr. Kind.

7) Löschner (Oesterreich. Zeitsch. f. Kinderheilk. 1856, 8) = $3^1/_2$jähr. Knabe.

8) Mettenheimer (Memorabilien aus d. Praxis 1862, 7) = 4jähr. Knabe.

9) Lanz (Wiener klin. Wochenschrift 1896, Nr. 30) = 4jähr. Mädchen.

10) West (Sitzung d pathol. Society of. London 1858) = 6jähr. Kind.

11) Merkel (Münch. Med. Wochenschrift 1894) = $6^1/_2$ jähr. Knabe.

12) Rosenheim (Zeitschr. f. klin. Medizin 15. Heft 5) = 10jähr. Mädchen.

13) Steiner (Jahrb. f. Kinderheilkunde 1871, 4) = 10 jähr. Knabe.

14) Folwarczny (Wiener Zeitschrift N. F. 1858) = 14jähr. Knabe.

John A. Shaw (Laucet 1884. Vol. 2. Nr. 5) beschreibt einen Fall von akuter gelber Leberatrophie bei einem 7jähr. Mädchen, der aber bei genauer Prüfung sehr zweifelhaft erscheint. Schon die lange Krankheitsdauer (mehr als 12 Monate) spricht gegen die Richtigkeit seiner Diagnose, ganz abgesehen davon, dass der Symptomenkomplex und der

Sektionsbefund bedeutende Abweichungen von dem gewöhnlichen Bild der Krankheit zeigt.

Wenn wir uns die einzelnen Referate über die oben angeführten Fälle genauer betrachten, so finden wir, dass in allen Fällen die Aetiologie vollkommen dunkel ist, während bei derselben Erkrankung bei Erwachsenen fast immer eine nähere oder entferntere Veranlassung angegeben wird. Bezüglich der Symptomatologie finden wir nur geringe Abweichungen von dem bereits früher Gesagten. Auch in den bei Kindern beobachteten Fällen ging den schweren Erscheinungen zumeist ein Prodromalstadium in Gestalt eines Magen- und Darmkatarrhs voraus. Politzer hebt hervor, dass bei seinem Fall der Icterus erst am 7. Tage der Erkrankung eingetreten sei. Im Fall Mettenheimer begann die Krankheit mit Konvulsionen, die mehrere Tage anhielten und auch erst im weiteren Verlauf stellte sich Icterus ein. Die schwere Wendung der Krankheit begann in den meisten Fällen mit einem somnolenten Zustand, der sich bald bis zur Bewusstlosigkeit steigerte. Das häufige Vorkommen von Krämpfen ist der akuten gelben Leberatrophie bei Kindern eigen, während solche Erscheinungen bei Erwachsenen selten sind, dagegen häufig Delirien vorkommen. Die Krämpfe sind bisweilen nur partiell, indem sie sich auf bestimmte Muskelgruppen des Gesichts oder der Extremitäten beschränken und zwar kommen klonische und tetanische Krämpfe vor. So beobachtete Steiner tetanische Streckung des Rumpfes und der Extremitäten, während gegen das Ende Trismus und Strabismus hinzutrat. Bezüglich der Temperatur ist zu erwähnen, dass sie fast durchweg bei Kinderfällen als hoch angegeben wird. Der Puls zeigte verschiedenes Verhalten. Schmerzhaftigkeit der Leber, ein bei Erwachsenen meist vorhandenes Symptom, wird bei Kindern nur vereinzelt angegeben. Dass der Harn Gehalt an Tyrosin und Leucin zeigte, was ja bei Erwachsenen fast immer der Fall ist, ist, wie bereits schon früher erwähnt, in keinem Bericht angegeben, ausser bei Folwarczy. (Hier war aber der Harn während der Sektion der Blase entnommen.)

Einige Autoren heben sogar ausdrücklich das Fehlen dieser Stoffe im Harn hervor. Auffallend ist, dass gerade die bei Kindern beobachteten Fälle sich durch sehr raschen Verlauf auszeichnen. Meist überleben die Kinder kaum den zweiten Tag nach Eintritt der schweren Erscheinungen.

Der anatomische Befund ist derselbe wie bei Erwachsenen. Wenn die Konsistenz und Farbe der Leber in einzelnen Fällen verschieden angegeben wird, so wissen wir nach dem früher Gesagten, dass wir es mit verschiedenen Entwicklungsstadien des Krankheitsprozesses zu thun haben Etwas Abweichendes bietet allerdings der Bericht Politzers dar, der die Leber des 4 Monate alten Kindes als auffallend zäh, schiefergrau bis sorpentingrün mit einzelnen bohnengrossen ockergelb gefärbten Stellen durchsetzt, beschreibt.

In allen Berichten finden wir auch fettige Degeneration des Herzens, der Nieren etc. und Hämorrhapien in den verschiedensten Organen des Körpers erwähnt.

Alle bei Kindern beobachteten Erkrankungen an akuter gelber Leberatrophie endeten tötlich und so müssen wir nach unsern jetzigen Erfahrungen die Prognose als vollkommen aussichtslos stellen. Bezüglich der Therapie gelten dieselben Prinzipien, die bereits bei der allgemeinen Besprechung der Krankheit aufgestellt wurden.

Zum Schluss möchte ich einen Fall von akuter gelber Leberatrophie bei einem vierjährigen Mädchen hinzufügen, den ich selbst als Coassistent im Ambulatorium für Kinderkrankheiten von Herrn Dr. Oppenheimer in München zu beobachten Gelegenheit hatte. Es sei mir gestattet, auch an dieser Stelle Herrn Dr. Oppenheimer für die gütige Ueberlassung des Falls meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Krankengeschichte.

Maria Heindl, 4 Jahre alt, ist unter sehr ungünstigen hygienischen Verhältnissen aufgewachsen. Der Vater ist

Taglöhner und angeblich immer gesund gewesen. Die Mutter, eine sehr schwächliche Frau, erinnert sich, als Mädchen im Alter von 9—10 Jahren längere Zeit an Gelbsucht gelitten zu haben; eine nennenswerte Krankheit hat sie sonst nie durchgemacht. Sie hat 5 mal geboren, darunter sind zwei Aborte. Anhaltspunkte für Lues sind nicht vorhanden.

Die Mutter giebt an, dass das Kind im Alter von 14 Wochen an einem Magen- und Darmkatarrh litt und deswegen längere Zeit in ärztlicher Behandlung stand. Im Alter von 3 Jahren machte es die Masern durch und hat sich nach Angabe der Mutter seit dieser Zeit nie wieder recht erholt. Das frühere lebendige Wesen des Kindes machte einer ständigen Mattigkeit und Abgespanntheit Platz. Der Appetit wurde gegen früher geringer, dagegen fiel der Mutter auf, dass es sehr häufig zu trinken verlangte. Am 24. August 1898, $^3/_4$ Jahre nach der Erkrankung an den Masern, bemerkte die Mutter eine Gelbfärbung der Haut an dem Kinde, die an der oberen Körperhälfte begann und brachte es deswegen in das Ambulatorium des Herrn Dr. Oppenheimer.

Status praesens: Die kleine Patientin ist für ihr Alter im Wachstum etwas zurückgeblieben, grazil gebaut und von mässigem Ernährungszustand. Das Sensorium ist vollkommen frei. Die Hautdecken und die sichtbaren Schleimhäute sind gelblich verfärbt. Die Untersuchung von Herz und Lunge giebt keinen anormalen Befund; der Leib ist nicht aufgetrieben. Die Leber ist nicht vergrössert und auf Druck nicht schmerzhaft. Der Harn ist dunkelbraun verfärbt, giebt positive Gallenfarbstoffreaktion und zeigt geringen Eiweissgehalt. Der Stuhl ist angehalten.

In Anbetracht dessen, dass das Kind appetitlos, obstipiert und fieberfrei war, wurde die Diagnose auf Icterus catarrhalis gestellt und die entsprechende Therapie eingeleitet.

Am 31. August kommt die Patientin wieder in Behandlung. Die Gelbfärbung der Haut ist intensiver geworden, die Leber vergrössert und deutlich palpabel. Temp. 38,2.

3. September: Starker Icterus; der Leberrand überragt

ungefähr drei Finger breit den Rippenbogen; das Abdomen ist stark aufgetrieben. Das Kind klagt über unbestimmte Schmerzen im Leib und in den Füssen, die etwas oedematös sind. Die Lebergegend ist stark druckempfindlich. Temp. 39,7.

Während der folgenden Woche kommt das Kind nicht wieder in Behandlung. Erst am 13. September kommt die Mutter in das Ambulatorium mit der Angabe, sie habe während der letzten Woche das Kind deswegen nicht zur Behandlung gebracht, da eine auffallende Besserung in dem Befinden zu konstatieren gewesen sei. Das Kind habe wieder Appetit gehabt und habe mit seinen Geschwistern wieder täglich gespielt. Seit gestern aber sei das Kind auffallend unruhig gewesen und habe über grosse Schmerzen im Leib geklagt. Während der Nacht hätten sich die Erscheinungen gesteigert und plötzlich sei heftiges und langdauerndes Nasenbluten eingetreten. Nach Momenten völligster Erschöpfung habe die kleine Patientin kolossale Unruhe gezeigt und fortwährend verlangt, in ein anderes Bett verlegt zu werden. Auf Verlangen der Mutter wird das Kind sofort zu Hause besucht und es ergiebt sich folgender Befund:

Das Kind sieht stark kollabiert aus und macht einen schwerkranken Eindruck. Die Haut ist intensiv gelb verfärbt; Blutungen sind nirgends zu entdecken. Ueber den Lungen zahlreiches Rasseln; im rechten Hypochondrium ist starke Druckempfindlichkeit vorhanden; die Leber überragt kaum mehr den Rippenbogen und ist nicht mehr palpabel. Temp. 36,0. Puls 120, aber regelmässig.

Da jetzt der Gedanke an akute gelbe Leberatrophie erwachte, wird die Mutter veranlasst, etwa abgehenden Urin aufzufangen zwecks genauer Untersuchung. Im Laufe des Tages trat Somnolenz und zuletzt vollkommene Bewusstlosigkeit ein, wobei mehrfach russähnliche Massen erbrochen wurden. Unter leichten Convulsionen erfolgte in derselben Nacht der Exitus.

Untersuchung des Harns: Der am 13. September abends gewonnene Urin wurde am 15. Sept. vormittags untersucht. Er zeigte schmutziggrünes Aussehen; die Gallenfarb-

stoffreaktion ergab ein positives Resultat, beim Schichten trat ein deutlicher grüner Ring auf. Eiweiss war vorhanden, wenn auch nur in geringer Menge.

Die mikroskopische Untersuchung des Sediments des Harns auf Tyrosin und Leucin ergab zunächst ein negatives Resultat. Da aber das Vorhandensein von Tyrosin und Leucin in geringen Mengen deshalb noch nicht auszuschliessen war, wurde folgende Methode zur Isolierung von eventuellen Krystallen von Tyrosin und Leucin angewandt: Der eiweisshaltige Harn (40 ccm) wurde mit 15 gtt. acid. acet. conc. allmählich auf dem Wasserbade bis zur vollkommenen Abscheidung des Eiweiss erhitzt und heiss filtriert. Die Kontrollprobe mit Pikrinsäure ergab, dass der Harn jetzt vollständig eiweissfrei war. Der eiweissfreie Harn wurde nun mit 2% seines Volumens basischer Bleiacetatlösung ausgefüllt, das überflüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt und die abfiltrierte Flüssigkeit auf dem Wasserbade vollkommen eingedampft. Zur Entfernung des Harnstoffs wurde der Rückstand mit je 10 ccm Alkohol dreimal ausgezogen, das Ungelöste mit schwachem ammoniakalischen Alkohol (Spirit. rectf. 80,0, Lig. Ammon 20,0) ausgekocht, die filtrierte Lösung auf 5 ccm. Volumen eingedampft und über Nacht zur Krystallisation stehen lassen. Die geringe Menge der Krystalle wurde mikroskopiert und als Tyrosin in Form feiner Nadelbüschel, farblos, diagnosticiert. Kugelförmige, fetttropfenähnliche Gebilde, die sich bei starker Vergrösserung als feine radiäre Streifungen oder konzentrische Ringe kennzeichnen, fanden sich nicht vor und dürfte somit die Anwesenheit von Leucin als ausgeschlossen zu betrachten sein.

Zum einwandfreien Nachweis, dass es sich um Tyrosin-α Amidopropionsäure handle, wurde noch folgende nach Hofmann charakteristische Identitätsreaktion angestellt: Von dem erhaltenen geringen Niederschlag wurde der Alkohol abgegossen und mit heissem Ag. dest. aufgenommen.

Die noch vorhandene wässerige Lösung von Tyrosin wurde mit Mercurinitrat 1 ccm versetzt; es trat nun die

charakteristische, dunkelrote Färbung ein, die nach etwa 20 Minuten einen reichlichen roten Niederschlag lieferte.

Die Sektion der Leiche wurde am 15. September vorgenommen und entnehme ich dem dabei aufgenommenen Protokoll Folgendes:

Abgemagerte, hochgradig ikterische kindliche Leiche, weiblichen Geschlechts. Allgemeine Hautdecken und die sichtbaren Schleimhäute sind intensiv gelb verfärbt. Das Fettpolster ist fast ganz geschwunden, die Muskulatur atrophisch. Die linke Lunge ist am Unterlappen etwas verwachsen; die Lunge selbst ungemein blass. Schnittfläche ebenfalls sehr blass, Luftgehalt normal, Blutgehalt verringert. Aus den kleinsten Bronchien entleert sich reichlich schleimige Flüssigkeit. Die rechte Lunge ist frei; in ihrem Verhalten sonst ebenso wie die linke, und zeigt der Unterlappen etwas vermehrten Saft- und Blutgehalt; am untersten Ende des Unterlappens findet sich ein etwa markstückgrosser katarrhalisch pneumonischer Herd. Die Leber ist in ihrem Volumen bedeutend reduziert, speziell im linken Lappen und ist von teigig-weicher Konsistenz. Die Farbe ist der Hauptsache nach ockergelb, vereinzelt zeigen sich rote Punkte und Streifen. Die Gallenblase ist leer; die Milz etwas vergrössert, aber sonst ohne besonderen Befund. Herz und Nieren zeigen das Bild fettige Degeneration.

Diagnose: Atrophia hepatis acuta flava, Pneumonia katarrhalis des rechten Unterlappens.

Zum Schluss sei es mir vergönnt, meinen hochverehrten Lehrer, Herrn Obermedizinalrat Prof. Dr. Bollinger, für die gütige Uebernahme des Referates über die Arbeit und Herrn Privatdozent Dr. Dürk für die liebenswürdige Unterstützung während der Ausführung derselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Litteratur.

1. Jacq. Vercelloni de bile acuta et imminuta ad Bianchi pp. 194.
2. Ballonii Ephemerid lib. II. pp. 188.
3. Bonneti Sepulchret pp. 1007.
4. Morgagni de sedibus et caus. morb. Epist. 10. 7.
5. Rokitansky Path. Anatomie 1842. Band III.
6. Späth-Wiener Med. Wochenschrift 1854 pp. 771.
7. Wirsing-Akute gelbe Leberatrophie mit günstigem Ausgang.
8. Thierfelder-Ziemssens Handbuch VIII. II. pp. 117.
9. Leudet-Klin. Berichte.
10. Prof. Ossikovsky-Wiener klin. Wochenschrift 1881 Nr. 33 und 34
11. Stone-Brit. med. Journal London 1894. Band II. pp. 69.
12. Phadram and Macallum-Brit. med. Journ. London Band I. pp. 193.
13. Babes-Virchow Archiv Band 136.
14. Favre-Virch. Archiv Band 138.
15. Leube-Spec. Diagnostik der inneren Krankheiten pp. 167.
16. Schnitzler-Deutsche Klinik 1859 pp. 186.
17. Gerhardt-Handbuch der Kinderheilkunde 4, 2. 772.